

# Андрогени и сърдечно-съдова болест

Д-р Борислав Георгиев,<sup>1</sup> проф. Сабина Захариева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университетска национална кардиологична болница

<sup>2</sup> Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

*Нараства интересът към възрастните промени на нивата на половите хормони като потенциално лечими етиологични причини на някои заболявания при мъжете. При мъже на средна възраст и при възрастни мъже пониженото ниво на тестостерона е свързано с инсулинова резистентност, метаболитен синдром и диабет – състояния, които предразполагат към повишение на сърдечно-съдовия риск. Зависимостта между андрогените и предклиничните стадии на атеросклерозата изисква допълнително потвърждение. Въпреки това се приема, че пониженото ниво на тестостерона е предиктор за сърдечно-съдови инциденти, като инсулт и преходна исхемична атака, при по-възрастните мъже и е асоциирано с повишена сърдечно-съдова и обща смъртност. Тестостеронът се ароматизира до естриол; и повишеното, и пониженото ниво на естриола са свързани със сърдечно-съдов риск. Рандомизирани проучвания показаха, че добавката на тестостерон при мъже с коронарна болест на сърцето може да има протективен ефект по отношение на миокардната исхемия.*

Секрецията на лутеинизиращ хормон (ЛН) от хипофизата стимулира продукцията на тестостерон в тестисите – основният мъжки полов хормон или андроген, който циркулира, свързан с глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) и албумин, или в съвсем ниска концентрация в свободно състояние.<sup>1</sup> Свободният и свързаният с албумин тестостерон се разглежда като фракция на бионаличен тестостерон, който може да постъпва в клетките и да се свързва с андрогенните рецептори; хипотезата за свободния хормон обаче все още не е потвърдена.<sup>2,3</sup> Под действието на вътреклетъчния ензим 5 $\alpha$ -редуктаза тестостеронът може да бъде превърнат в дихидротестостерон, който е мощен лиганд за андрогеновия рецептор. Тестостеронът може да бъде ароматизиран и до естриол, който оказва действието си по пътя на естрогеновия рецептор  $\alpha$  и/или  $\beta$  и регулира матурацията на скелета при мъже и жени.<sup>4,5</sup> С

възрастта нивото на тестостерона при мъжете се понижава.<sup>6-8</sup> Понижението на нивото на циркулиращия свободен тестостерон е по-рядко от това на общия тестостерон, което отчасти се дължи на свързаното с възрастта повишение на SHBG.<sup>9,10</sup> В резултат на това честотата на андрогеновия дефицит нараства с възрастта.<sup>11,12</sup> Поради застаряването на населението в много страни по света се постави въпросът дали пониженото ниво на половите хормони е причина за заболяванията при възрастните мъже или е маркер за налично заболяване. Ако андрогенният дефицит има каузална роля по отношение на сърдечно-съдовите заболявания, добавката на тестостерон може да регулира заболяемостта, да угължи живота и да поддържа здравето при застаряващите мъже.<sup>1, 13-16</sup> Обратно, ако няма каузална роля, терапията с тестостерон вероятно няма да повлияе сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

Тази хипотеза все още не е потвърдена от рандомизирани, контролирани проучвания с тестостеронова терапия при мъже на и над средна възраст.<sup>17, 18</sup> Въпреки че заместващата терапия с тестостерон повишава нивото на циркулиращия тестостерон, осигурявайки субстрат за ароматизация, алтернативата на ароматазната инхибиция регулира нивото на естрадиола и повишава секрецията на ЛН, а следователно и ендогенната продукция на тестостерон при мъжете.<sup>19</sup> Ако повишеното ниво на естрадиола е допълнителен рисков фактор при мъжете със сърдечно-съдова болест, приложението на ароматазни инхибитори трябва да бъде добре проучено. Следователно, разбирането за относителното значение на тестостерона и естрадиола за сърдечно-съдовия риск е необходимо за правилното проектиране на интервенционни проучвания на хормоналната терапия по отношение на сърдечно-съдовата прогноза при мъже.

## Андрогени, инсулинова резистентност, диабет и сърдечно-съдов риск

*Андрогени, инсулинова резистентност и диабет*

Централното затлъстяване е предразполагащ фактор за развитие на инсулинова резистентност, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 – състояния, които са асоциирани с повишен риск за сърдечно-съдово заболяване.<sup>20-23</sup> Мъжете с метаболитен синдром или диабет тип 2 имат понижени нива на тестостерон.<sup>24-26</sup> Отчасти тази зависимост се дължи на асоциацията между затлъстяването и пониженото ниво на тестостерон и диабета.<sup>27,28</sup> Затлъстяването е свързано и с редуцирана пулсова амплитуда на ЛН, а инсулиновата резистентност понижава тестикуларния отговор към ЛН – два механизма, които водят до нарушена функция на хипофизно-гонадната ос.<sup>29,30</sup> Терапията с тестостерон повишава мускулната маса и редуцира натрупването на мастна тъкан, повлиявайки благоприятно метаболитните процеси, въпреки че тези ефекти са ограничени.<sup>17, 31, 32</sup> Резултатите от лонгитудинални проучвания<sup>33, 34</sup> показваха, че пониженото ниво на тестостерон е предиктор за повишена честота на метаболитен синдром и захарен диабет тип 2. Следователно, зависимостта между нивото на циркулиращия тестостерон и инсулиновата чувствителност е двупосочна и представлява потенциална възможност за терапия на инсулиновата резистентност при мъже.<sup>35</sup> Трябва да се отбележи, че инсулиновата резистентност е тясно свързана с понижение на нивото на SHBG, а понижението на нивото на SHBG е в корелация с нежелани инциденти, въпреки очакването за повишена концентрация на свободно циркулиращия тестостерон при запазено общо количество тестостерон.<sup>36-38</sup> Следователно, от интерес

е взаимодействието между общия и свободния тестостерон и SHBG върху инсулиновата резистентност като маркер на сърдечно-съдовия риск, особено предвид дивергенцията на нивата на тестостерона и SHBG в процеса на стареене при мъжете.<sup>15</sup>

*Тестостерон, свързващ половите хормони глобулин и инсулинова резистентност при възрастни мъже*

Данните от кръстосан анализ на 2470 възрастни мъже без диабет показват, че нивото на общия и свободния тестостерон и SHBG се понижава прогресивно с прогресията на инсулиновата резистентност при използване на хомеостатичен модел НОМА2-IR.<sup>39</sup> След ажустиране за възраст, индекс на телесната маса (ИТМ), обиколка на талията, ниво на липопротеините с висока плътност и триглицериди, се оказва, че общият тестостерон е независимо свързан с инсулиновата чувствителност, докато SHBG не е. Редуцираното ниво на SHBG се асоциира с метаболитен синдром в по-ранен анализ на същата популация.<sup>24, 40, 41</sup> Следователно, при възрастни мъже пониженото ниво на тестостерона е свързано с инсулинова резистентност независимо от централното затлъстяване, докато SHBG притежава ограничена сила като маркер.<sup>39</sup> Липсата на независима асоциация между SHBG и инсулиновата чувствителност показва, че свързаното с възрастта повишение на SHBG вероятно няма протективен ефект по отношение на инсулиновата резистентност (и съответно на сърдечно-съдовия риск) при възрастни мъже.

*Тестостерон, естрадиол и диабет*

При мъже на средна и над средна възраст нивото на свързания с албумина и свободния естрадиол се понижава с напредване на възрастта,<sup>9, 42</sup> което отразява възрастовото повишение на ни-

вото на SHBG. Нивото на общия естрадиол се понижава<sup>9</sup> или остава стабилно с повишението на възрастта.<sup>43, 44</sup> Въпреки че ароматизацията на тестостерона до естрадиол допринася за нивото му, установена е умерена корелация между нивата на свободния тестостерон и свободния естрадиол ( $r=0.20$ ) и общия тестостерон и общия естрадиол ( $r=0.17$  или  $0.45$ ) при мъже.<sup>9, 45</sup> Мастната тъкан е основното място за ароматизация на тестостерона; следователно, независимо че обратната зависимост между ИТМ и общия и свободния тестостерон, ИТМ и обиколката на талията са в позитивна корелация с общото ниво на естрадиола.<sup>43</sup> Мета-анализ на Ding et al.<sup>25</sup> съобщава за понижение на нивото на тестостерона и повишение на нивото на естрадиола при мъже с диабет в сравнение с мъже без диабет. Нов кръстосан анализ, включващ 3156 мъже, потвърди обратната зависимост между нарушенията в глюкозното ниво на гладно и диабета и общото ниво на тестостерона и SHBG и позитивната зависимост с естрадиола.<sup>46</sup> Следователно, съществуват противоположни зависимости между тези два полови хормона и диабетния риск.

## Андрогени, атеросклероза и сърдечно-съдови инциденти

*Андрогени и атеросклероза*

Пониженото ниво на тестостерона се асоциира с повишена дебелина интима-медия на каротидната артерия (СИМТ) при мъже – признак за предклинична атеросклероза.<sup>47-51, 52, 53-57, 58, 59, 60, 61, 62-67, 68, 69</sup> В проспективно проучване<sup>50</sup> при възрастни мъже прогресията на СИМТ е в обратна зависимост по-скоро с нивото на свободния, отколкото на общия тестостерон. Обратно, нивото на естрадиола е в положителна връзка с прогресията на СИМТ при мъже на средна възраст.<sup>50, 51</sup> В проучването

Tromso<sup>52</sup> е извършен лонгитудинален анализ на 1101 мъже (1994–2001) и кръстосан анализ на 2290 мъже (2001). Лонгитудиналният анализ включва данни за хормоналните нива и СИМТ, определени в два времеви момента. Неочакван резултат от лонгитудиналният анализ, който вероятно отразява селекцията на участниците от оригиналната кохорта, е повишението на нивата на общия и свободния тестостерон между 1994 и 2001 г. при успоредно понижението на нивото на SHBG. Въпреки прогресията на СИМТ, се повишава процентът на пациентите на липидо-понижаваща терапия и нивото на холестерола се понижава. В лонгитудиналният анализ не се установява разлика в растежа на плаката и повишението на СИМТ при мъжете в сравнение с изходните стойности на нивата на тестостерона и SHBG.<sup>52</sup> В кръстосания анализ нивото на общия тестостерон е в обратна зависимост с площта на плаката, но не и с СИМТ след ажустиране за ковариантите. Това проучване провокира провеждането на кръстосания анализ на данните на 1177 мъже от проучването Romerania, което потвърди високата честота на каротидни плаки при мъже с ниско ниво на тестостерон без асоциация между нивото на тестостерона и СИМТ.<sup>53</sup> Предходни проучвания показаха понижението на риска от абдоминална аортна калцификация и периферна артериална болест (индекс глезен-мишница <0.90) при мъже на средна и над средна възраст с високи тестостеронов нива.<sup>54, 55</sup> В едно от тези проучвания<sup>55</sup> високото ниво на естрадиола също е асоциирано с понижена честота на периферна артериална болест. Проучванията Tromso и Romerania не потвърждават каузалната роля на тестостероновия дефицит в прогресията на предклиничната атеросклероза, оценена чрез СИМТ.

*Андрогени и сърдечно-съдови инциденти*

Големи проспективни кохортни проучвания<sup>56, 57</sup> не установиха връзката между изходните нива на тестостерона и честотата на сърдечно-съдовите инциденти. В проучването Caerphilly,<sup>56</sup> включващо 2512 мъже на възраст 45–59 години, проследени за среден период от 16.5 години, са настъпили 320 фатални и нефатални исхемични сърдечни инциденти. Отношението кортизол/тестостерон се асоциира с исхемичната болест на сърцето, но асоциацията се атенюира след ажустиране за ковариантите, докато самият тестостерон не участва в такава асоциация. Във Фрамингамското проучване,<sup>57</sup> включващо 2048 мъже на средна възраст без сърдечно-съдова болест в началото, по време на 10-годишния период на проследяване първи сърдечно-съдов инцидент е настъпил при 386 участници. Повишеното ниво на естрадиола е асоциирано с понижен риск от сърдечно-съдов инцидент при по-възрастните мъже (средна възраст >56 години) – честотно отношение 0.86 (95% доверителен интервал 0.78–0.96, P=0.005). Нивото на тестостерона не е сигнификантно асоциирано със сърдечно-съдовите инциденти.<sup>57</sup> Наскоро бяха публикувани резултатите от проучването Tromso.<sup>58</sup> В този анализ 1568 мъже на средна възраст (59.6±10.2 години) са проследени за 13-годишен период, в който са настъпили 130 смъртни случая от сърдечно-съдова болест и 144 случая на първи миокарден инфаркт. Нивата на общия и свободния тестостерон и естрадиол не са асоциирани с настъпването на първи миокарден инфаркт.<sup>58</sup> В малко японско проучване,<sup>59</sup> проследяващо в продължение на 4.5 години 171 мъже на възраст 48±13 години с рискови фактори за коронарна болест на сърцето, са наблюдавани 20 сърдечно-съдови инцидента за периода на проследяването. Мъжете

с ниво на общия тестостерон в най-ниския терцил (<14.2 pmol/l) имат четирикратно повишен риск за сърдечно-съдов инцидент след ажустиране на сърдечно-съдовите рискови фактори и използваната медикация, докато естрадиолът не участва в асоциация. Необходимо е провеждането на по-точно определени проучвания, които да оценят ролята на циркулиращите тестостерон и естрадиол като предиктори на свързаната с коронарната болест заболяемост при мъже на и над средна възраст.

*Андрогени и мозъчно-съдови инциденти*

Посочените по-горе проучвания са изследвали исхемичната болест на сърцето и коронарните инциденти<sup>56</sup> или са използвали комбинирани критерии за оценка, в които основно място са заемали коронарната болест и сърдечно-съдовите инциденти с относително слабо представяне на мозъчно-съдовата болест.<sup>57, 59</sup> Някои проучвания са изследвали само инсулта или инсулта в комбинация с преходната исхемична атака за оценка на влиянието на половите хормони върху мозъчно-съдовата болест като отделна изява на сърдечно-съдовия риск. В проучването Honolulu-Asia Aging Study<sup>60</sup> 2179 мъже с японски произход на възраст 71–93 години са проследени за 7-годишен период и в тази популация са настъпили 124 инсулта. Мъжете от групата на най-високия квинтил на серумното ниво на естрадиола (≥125 pmol/l) са с повишен риск в сравнение с мъжете с по-ниски естрадиолови нива (честотно отношение 2.2, 95% CI 1.5–3.4, P<0.001). Рискът за настъпване на инсулт не се различава сигнификантно между групите на най-ниския и най-високия квинтил за нивото на общия тестостерон.<sup>60</sup> Лонгитудинален анализ на данни от проучването Health In Men Study<sup>61</sup> показва обратни резултати. В тази популационна кохорта от западна



Австралия са включени 3443 мъже на възраст  $\geq 70$  години без анамнеза за инсулт, които са проследени проспективно за среден период от 3.5 години. При 119 мъже е настъпил първи инсулт или преходна исхемична атака. След ажустране за възраст, отношение талия/ханш, обиколка на талията, мютлюнопушене, хипертония, дислипидемия и съпътстващи заболявания, е установено, че нивото на общия тестостерон в най-ниския квартал ( $<11.7$  nmol/l) е предиктор за повишена честота на инсулт или преходна исхемична атака (честотно отношение 1.99, 95% CI 1.33–2.99,  $P=0.001$ ). Нивото на свободния тестостерон от най-ниския квартал ( $<222$  pmol/l) също е асоциирано с повишена честота на инсулите и преходната исхемична атака (честотно отношение 1.69, 95% CI 1.15–2.48,  $P=0.008$ ), докато такава асоциация не се наблюдава по отношение на SHBG и LH.<sup>61</sup> Тези резултати подкрепят хипотезата, че пониженото ниво на андрогените в циркулацията е в независима асоциация с повишената честота на клинично значимите сърдечно-съдови инциденти при стареенето на мъжа.

#### Андрогени и смъртност

В проучване<sup>62</sup> на 858 мъже-ветерани на възраст  $\geq 40$  години, идентифицирани в клинична база данни и проследени за среден период 4.3 години, пациентите с понижено ниво на тестостерона (общ тестостерон  $<8.7$  nmol/l или свободен тестостерон  $<0.03$  nmol/l) имат повишена смъртност (ажустирано честотно отношение 1.88, 95% CI 1.34–2.63,  $P<0.001$ ). Подпроучване със случаи/контроли<sup>63</sup> към проучването European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) сравнява 825 мъже на възраст 40–79 години в началото на проучването, които са починали, и 1489 преживели мъже по отношение на възрастта и данните от първия преглед. Изходните нива на ендогенния тес-

тостерон са в обратна корелация със смъртността поради сърдечно-съдова болест и карциноми. Повишението на нивото на общия тестостерон с 6 nmol/l е асоциирано с честотно отношение 0.81 за смъртността (95% CI 0.71–0.92,  $P<0.01$ ). В проучването Rancho Bernardo<sup>64</sup> са проследени 794 мъже на възраст 50–91 години за среден период от 11.8 години, през който са настъпили 538 смъртни случаи. Мъжете с ниво на общия тестостерон в най-ниския квартал ( $<8.4$  nmol/l) имат честотно отношение за смъртност 1.44 (95% CI 1.12–1.84) в сравнение с мъжете от най-високия квартал. Ниското ниво на общия тестостерон е предиктор за общата, сърдечно-съдовата и белодробната смъртност (честотно отношение съответно 1.38 и 2.29).<sup>64</sup> В малко проучване, включващо 187 мъже на възраст 71–72 години, проследени за 10-годишен период, се установява обратна зависимост между изходното ниво на тестостерона и смъртността.<sup>65</sup> Съществуват и съобщения с противоречиви данни. Анализ от проучването Massachusetts Male Aging Study<sup>66</sup> при 1709 мъже на 40–70-годишна възраст установява настъпване на 395 смъртни случаи за 13.5-годишен период на проследяване и зависимост между повишеното ниво на свободния тестостерон и повишената смъртност поради исхемична болест на сърцето. Относителният риск за настъпване на смърт поради исхемична болест на сърцето при понижено ниво на свободния тестостерон е 0.80 (95% CI 0.64–0.99). Проучването InCHIANTI<sup>67</sup> включва 470 мъже на възраст над 65 години, при които са настъпили 126 смъртни случая за 6-годишен период на проследяване. Комбинацията от понижени нива на тестостерона, инсулин-подобния растежен фактор-1 и дехидроепиандростерон-сулфата е по-точен предиктор за повишена смъртност в сравнение само с нивото на тестостерона. Важни са

резултатите от популационното проучване Swedish Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) при 3014 мъже на възраст 69–80 години.<sup>68</sup> По време на 4.5-годишния период на проследяване са настъпили 383 смъртни случая. В мултивариантния модел нивата на общия тестостерон и общия естрадиол в най-ниските квартали (съответно  $<11.7$  nmol/l и  $<59$  pmol/l) са предиктори на смъртността (честотни отношения съответно 1.46; 95% CI 1.11–1.92 и 1.33; 1.02–1.73).<sup>68</sup> Нивата на общия тестостерон и естрадиол ( $r=0.54$ ) са в корелация и рискът за настъпване на смърт е най-висок при мъже с най-ниски нива на тестостерон и естрадиол (честотно отношение 1.96, 95% CI 1.46–2.62). В малко проучване<sup>69</sup> със 153 мъже на възраст  $65 \pm 9$ -годишна възраст с диабет тип 2 и стабилна коронарна болест на сърцето ниското ниво на общия тестостерон ( $<10$  персентил за нормата) е предиктор за сърдечно-съдовата смъртност (честотно отношение 2.39, 95% CI 1.24–4.61,  $P=0.009$ ). Няколко лонгитудинални проучвания при мъже на и над средна възраст установиха, че ниските нива на тестостерона прогнозираат повишението на смъртността, включително сърдечно-съдовата смъртност. Съществуват обаче и съобщения с противоречиви резултати при съпоставими популации. Нови резултати от проучването MrOS показаха, че ниското ниво на естрадиола също е предиктор на повишена смъртност при възрастни мъже.

#### Сърдечно-съдови проучвания с тестостеронова терапия

##### Андрогени и сърдечно-съдови рискови фактори

Споменатите вече клинични проучвания с тестостеронова терапия не са проектирани и нямат възможността да оценят ефектите на терапията върху

честотата на сърдечно-съдовите инциденти.<sup>1, 13, 14, 17, 18, 70, 71</sup> В мета-анализ на данните от 29 рандомизирани, контролирани проучвания, включващи 1083 мъже на възраст 5078 години със средно серумно ниво на тестостерона 10.9 nmol/l, 525 участници са рандомизирани към терапия с тестостерон, 427 – към плацебо и 31 са оставени само под наблюдение.<sup>17</sup> Тестостероновата терапия редуцира общата мастна тъкан (-1.6 kg; -6.2%), повишава не-мастната маса (+1.6 kg; +2.7%) и понижава нивото на общия холестерол (-0.23 mmol/l), но не и нивото на LDL-холестерола. Нивото на ендогенния холестерол е в корелация с нивото на HDL-холестерола;<sup>1, 13, 72</sup> терапията с тестостерон обаче редуцира нивото на HDL (-0.085 mmol/l) при мъже с по-високи изходни нива на тестостерон.

Друг мета-анализ включва 30 проучвания с общо 1642 мъже, 808 от които са на терапия с тестостерон.<sup>18</sup> Тестостеронът редуцира нивото на общия холестерол (-0.41 mmol/l) при мъже с ниски и нормални тестостеронов нива; не се наблюдават обаче значими промени в другите липидни фракции. Промените с липидните нива, артериалното налягане и гликемичните индекси са маргинални.

В проучване с 24 мъже с хипогонадни функции с диабет тип 2 и възраст над 30 години мускулното приложение на тестостерон (200 mg на всеки две седмици в продължение на 3 месеца) води до понижение на инсулиновата резистентност (НОМА индекс, -1.73), на глюкозната концентрация на гладно (-1.58 mmol/l), на гликирания хемоглобин (-0.37%),<sup>73</sup> на обиколката на талията (-1.6 cm) и на нивото на общия холестерол (-0.4 mmol/l).

В друго проучване<sup>74</sup> при 55 мъже на 64–73-годишна възраст 2-годишната терапия с трансдермални форми на тестостерон (5 mg дневно) не води до промяна на нивото на глюкозата и на С-пептида. В ново проучване<sup>75</sup> при 32 мъ-

же с новодиагностициран диабет тип 2 и метаболитен синдром с ниво на общия холестерол <12 nmol/l добавката на тестостерон гел (50 mg дневно) към диетата и физическите упражнения за 52 седмици води до допълнително подобрение на глюкозния и липидния профил в сравнение само с диетата и физическите упражнения. В края на проучването повечето от пациентите на терапия с тестостерон вече не отговарят на критериите за метаболитен синдром (81.3 vs. 31.3%). Тези проучвания показват благоприятния метаболитен ефект на тестостероновата суплементация, особено при мъже с ниско ниво на тестостерона и диабет тип 2.

#### *Андрогени и артериална реактивност*

Ендотелната дисфункция е друг признак на сърдечно-съдовия риск, който се оценява с помощта на артериалната реактивност.<sup>76</sup> В извадка от 206 мъже на възраст 68.1±13.7 години от проучването Baltimore Longitudinal Study of Aging<sup>77</sup> ниското ниво на тестостерона е независим предиктор за индекса на артериалната ригидност на общата каротидна артерия. По-ранно проучване<sup>78</sup> при 9 мъже с хипогонадна функция на възраст 35±4 години с подкожно приложение на депо-форма на тестостерон показва повишение на нивата на тестостерона и естрадиола, но редукция на кръвоток-медицираната дилатация на брахиалната артерия, което е равнозначно на влошаване на ендотелната функция. Преходни проучвания<sup>14, 16</sup> съобщиха за благоприятните ефекти на тестостерона върху съдовата реактивност, включително кръвоток-медицираната дилатация. Това бе потвърдено и в ново проучване при мъже на възраст 57±9 години с коронарна болест на сърцето и ниски нива на тестостерона (<12 nmol/l), при които пероралната терапия с тестостерон ундеканоат има благоприятен

ефект и води до редукция на индексите на артериалната ригидност на радиалната артерия и аортата.<sup>79</sup> В проучване<sup>80</sup> при 18 мъже с хипогонадна функция на възраст 62.5±8.3 години в сравнение с 12 контроли с нормална хипогонадна функция на същата възраст и със същото тегло, тестостероновата терапия повишава нивото на тестостероа и артериалната ригидност, оценена чрез скоростта на пулсовата вълна между общата каротидна и радиалната артерия. При възрастните мъже тестостеронът оказва благоприятни ефекти върху артериалната функция.

#### *Андрогени и миокардна исхемия*

От гледна точка на сигурността, клиничните проучвания не съобщават за повишение на сърдечно-съдовите инциденти при тестостеронова терапия, целяща възстановяване на хормоналното ниво до характерното за млада и средна възраст.<sup>1, 13, 14</sup> Няколко преходни проучвания<sup>13, 14, 16</sup> съобщават за благоприятни ефекти на екзогенния тестостерон върху коронарния кръвоток и индуцираната от физическо натоварване миокардна исхемия. Проучване на Webb et al.<sup>79</sup> установи, че пероралната терапия с тестостерон ундеканоат повишава миокардната перфузия при проходими коронарни артерии, но не и общата миокардна перфузия. Рандомизирано проучване, включващо 13 мъже на възраст 64.8±7.0 години с ангина и ниво на общия тестостерон 9.9±2.2 nmol/l, показва, че терапията с мускулно приложение на тестостерон ундеканоат за 12 месеца повишава нивото на тестостерона, физическия капацитет и времето до депресия на ST-сегмента при тредмил-тест.<sup>81</sup> В рандомизирано проучване при 87 мъже с диабет и коронарна болест на сърцето на възраст 74±7 години терапията с тестостерон ундеканоат за 12 седмици редуцира броя на стенокардните пристъпи с 34% (P<0.05).<sup>82</sup> Продължават да се

натрупват данни в подкрепа на тезата за протективната роля на тестостерона при миокардна исхемия, особено при мъже с ниски нива на тестостерон и при пациенти с диабет и сърдечно-съдова болест.

### Заклучение

Обсервационните проучвания подчертават връзката между пониженото ниво на циркулиращия тестостерон и инсулиновата резистентност, метаболитния синдром и диабет тип 2. Ниските нива на тестостерона са асоциирани с каротидни и аортни атероми и периферна артериална болест в кръстосани проучвания, като ограничени данни показват зависимост между регулираното ниво на андрогени и прогресията на дебелната интима/медия на каротидната артерия и честотата на коронарните инциденти. В проучването Health In Men Study серумното ниво на общия тестостерон в най-ниския квартал ( $<11.7$  nmol/l) има предиктивна стойност по отношение на честотата на инсулта и преходната исхемична атака при възрастни мъже и ниските тестостеронов нива се асоциират с повишена сърдечно-съдова смъртност в други проспективни проучвания. Високото ниво на естрадиола се асоциира с диабет и прогресия на каротидната дебелна интима/медия, но мъжете с най-високи нива на естрадиол имат понижен риск за настъпване на сърдечно-съдов инцидент по данни на едно проучване и повишен риск за инсулт според друго проучване. В проучването Swedish MrOS и тестостеронът, и естрадиолът в най-ниския квартал (съответно  $\leq 11.7$  nmol/l и  $\leq 59$  pmol/l) са предиктори на смъртността и мъжете с ниски нива на тестостерон и естрадиол са с повишен риск. Клиничните проучвания със заместване на тестостерон при мъжете не показват повишение на сърдечно-съдовите

инциденти, а малки интервенционални проучвания демонстрират благоприятните ефекти на тестостерона върху артериалната реактивност, миокардната перфузия и ангината.

Необходими са големи рандомизирани контролирани проучвания на добавъчната терапия с тестостерон, които да оценят ефекта на терапията върху сърдечно-съдовите инциденти и да установят дали хормоналната терапия може да понижи сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при стареенето. В тези проучвания трябва да бъдат набрани мъже с ниски нива на тестостерон и мъже с метаболитен синдром или диабет. Те-

зи проучвания трябва да оценят сигурността и ефективността на хормоналната терапия по отношение на известните рискови фактори. Преди ароматазна инхибиция да бъде възприета като терапевтична алтернатива за повишение на нивото на тестостерона при мъже, е необходимо изчерпателно проучване на ролята на циркулиращия естрадиол върху модулацията на сърдечно-съдовия риск и да бъдат взети в съображение потенциалните негативни ефекти върху костите.<sup>83</sup> Междувременно мъжете трябва да бъдат насърчавани да водят здравословен начин на живот, който да поддържа високо ниво на тестостерона.<sup>84</sup>

### Литература

1. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26:833–876.
2. Rossner W. Sex steroids and the free hormone hypothesis. *Cell* 2006; 124:455–456.
3. Handelsman DJ. Update in androgens *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4505–4511.
4. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1443–1450.
5. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5898–5907.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724–731.
7. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589–598.
8. Liu PY, Beilin J, Meier C, *et al.* Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3599–3603.
9. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, *et al.* Testosterone and estradiol in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1336–1344.
10. Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, *et al.* In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health In Men Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:585–594.
11. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, *et al.* Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5920–5926.
12. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, *et al.* Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4241–4247.
13. Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24:183–217.
14. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24:313–340.
15. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5:113–121.
16. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency. III: Cardiovascular disease. *J Androl* 2009; 30:477–494.
17. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, *et al.* Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; 63:280–293.

**Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.**